



BAIXA ESTATURA

SHORT STATURE

Maísa Momesso de QUINTAL¹

Fátima Regina CHAVES¹

Eliana Mantovani de Luna AMATO¹

Marcos Roberto da SILVA¹

Ricardo Martuci SILVA¹

Claúdia Elisa NEJM¹

RESUMO

A baixa estatura constitui uma queixa comum no consultório pediátrico e endocrinológico devido à ansiedade dos pais em relação ao sucesso social e econômico de seus filhos. O diagnóstico e o manejo das desordens do crescimento em crianças responsivas à terapia com Hormônio do Crescimento foram ampliados, mas algumas indicações permanecem controversas, principalmente no tocante à análise custo/benefício. O uso do Hormônio do Crescimento para crianças com deficiência clara é bem aceito. Entretanto, discute-se na atualidade a sua utilização em crianças que não possuem esta disfunção laboratorialmente comprovada. Esta revisão enfatiza a conduta em relação às crianças com baixa estatura por distúrbios endocrinológicos, desde o primeiro atendimento, bem como os métodos diagnósticos, os diagnósticos diferenciais, a avaliação e o tratamento, incluindo as indicações da terapêutica hormonal com Hormônio do Crescimento recombinante.

Termos de indexação: baixa estatura, hormônio do crescimento, velocidade de crescimento.

¹ Disciplina de Endocrinologia, Faculdade de Medicina, Centro de Ciências da Vida, PUC-Campinas. Av. John Boyd Dunlop, s/n, Prédio Administrativo, Jd. Ipaussurama, 13059-900, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: M.M. QUINTAL.

ABSTRACT

Short stature is a common complaint in pediatric and endocrinological consultation room, as a result of parents' apprehension in relation to social and economic success of their children. The increase in the diagnosis and management of growth disorders in children who answer to Growth Hormone Therapy has established clinical and economic questions. The prescription of Growth Hormone for children with a clear deficiency is well accepted. However, the use of this medication in children that do not have this dysfunction is being discussed currently. This review emphasizes the medical procedures in the treatment of short stature children affected by endocrinological disorders, since the first consultation, as well as diagnostic methods, differential diagnoses, evaluation and treatment, including suggestions of hormone therapy with recombinant Growth Hormone.

Index terms: *short stature, growth hormone, growth velocity.*

INTRODUÇÃO

A baixa estatura é um dos problemas crônicos mais comuns na prática pediátrica, possivelmente porque quase todas as doenças, a longo prazo, podem desacelerar o crescimento das crianças e porque implica em um estigma psico-social que a relaciona com padrões estéticos indesejáveis e incapacidade, gerando extrema ansiedade nos pais, na criança e principalmente no adolescente.

Particularmente, o diagnóstico e manejo das desordens de crescimento em crianças que respondem à terapêutica com Hormônio do Crescimento (GH) tiveram suas indicações ampliadas.

Na década de 80, a síntese do GH, através da técnica do DNA recombinante, possibilitou maior biodisponibilidade e menor número de efeitos colaterais, multiplicando as indicações terapêuticas do hormônio.

Neste artigo, foram tratados as possíveis etiologias, diagnósticos diferenciais e possibilidades de tratamento dos distúrbios do crescimento, enfatizando o déficit de GH e o uso desse hormônio no arsenal terapêutico da baixa estatura.

Secreção do Hormônio do Crescimento (GH)

A secreção espontânea de GH varia com a idade, estágio puberal, padrão alimentar e nutricional, não sendo reproduzível no mesmo indivíduo em dias subsequentes¹.

O GH é secretado de maneira episódica, de forma que os perfis de concentrações plasmáticas nas 24h mostram picos discretos que representam pulsos de secreção de GH, especialmente após o início do sono profundo, separados por baixas concentrações plasmáticas ou ausência de sua secreção. Esta secreção é regulada por dois hormônios peptídeos hipotalâmicos: o hormônio liberador do GH (GHRH ou somatotrofina) e o hormônio inibidor da liberação de GH ou Somatostatina. Outras substâncias controlam sua secreção como os neurotransmissores e os neuropeptídeos cerebrais, o IGF-1, o próprio GH, os esteróides gonadais, a glicose e os ácidos graxos livres.

Existem evidências de que os pulsos intermitentes de GH são mais potentes em estimular o crescimento ósseo do que a exposição contínua ao hormônio. Entretanto, nem todos os tecidos respondem de maneira similar ao GH, alguns

respondem aos picos e outros aos períodos de menor secreção entre os picos¹.

O GH exerce sua ação sobre os ossos predominantemente através do estímulo da secreção de IGF-I pelo hepatócito, sendo transportado no sangue por globulinas carreadoras específicas (GH-BP1 e GH-BP2) que se assemelham à fração extramembrana do receptor hepático de GH. O IGF, por sua vez, também é transportado no plasma por duas proteínas carreadoras: uma de alto peso molecular denominada IGF-BP3, responsável pelo transporte de mais de 90% do hormônio, considerada como o reservatório deste e uma outra, de peso molecular menor, IGF-BP1, que carrega 10% do IGF-1, não dependente da concentração de GH circulante.

A concentração plasmática da IGF-BP3 correlaciona-se positivamente com a de IGF-I, enquanto que a concentração de IGF-BP1 é inversamente proporcional ao GH e à insulina, que parece ser seu principal regulador. A ligação dos IGFs com as IGF-BPs aumenta sua vida média e diminui a reação cruzada com o receptor de insulina, o que pode facilitar a ligação das IGFs com seus receptores específicos.

Existem dois tipos de receptores para os IGFs. O receptor tipo 1 com estrutura semelhante ao receptor de insulina e com alta afinidade para IGF-I. Sua baixa afinidade pela insulina modula a ação intracelular da tirosina-cinase. O receptor tipo 2 tem alta afinidade pela IGF-II, baixa afinidade pela IGF-I e não sofre ação da insulina. Encontra-se acoplado à proteína G da membrana celular e modula o influxo de cálcio.

O receptor da membrana celular do IGF-I assemelha-se ao receptor de insulina em sua estrutura de duas cadeias α e duas cadeias β . A ligação do IGF-I aos receptores do tipo I estimula a atividade da tirosina-cinase e a autofosforilação das moléculas de tirosina, que produzem diferenciação e divisão celular. Os receptores do IGF-I sofrem uma regulação decrescente (*down-regulation*) pelas concentrações altas de IGF-I, enquanto concentrações

reduzidas de IGF-I aumentam o número de receptores para o mesmo (*up-regulation*)².

A ligação dos IGFs no receptor 1, juntamente com outros fatores de crescimento, estimula a mitose celular em todo o organismo e, especificamente, na cartilagem de crescimento. Assim, o IGF-I tem efeitos estimulantes sobre a hematopoiese, esteroidogênese ovariana, proliferação e diferenciação dos mioblastos, bem como diferenciação do cristalino. Pacientes com deficiência de GH (GHD) ou insensibilidade ao GH (GHI) possuem baixos níveis séricos de IGF-I e IGF-BP3. A distinção de GHD, de GHI ou Baixa Estatura Idiopática, baseando-se nos níveis séricos de GH ou de IGF-I, tem provado ser uma causa freqüente e problemática de perfis bioquímicos sobrepostos^{3,4}.

Crescimento Humano Inadequado (baixa estatura)

Segundo Longui, considera-se clinicamente a baixa estatura quando esta situar-se em percentil abaixo do esperado para o potencial familiar, a estatura localizar-se abaixo do esperado para a população geral ou se a velocidade de crescimento for inferior a esperada para o sexo e a idade cronológica ou estágio puberal⁵.

O paciente estará abaixo do potencial familiar quando sua estatura estiver um desvio-padrão abaixo do percentil da estatura alvo, que reflete o potencial genético familiar herdado. Por definição, o paciente com baixa estatura encontra-se abaixo do percentil 2,5 (ou 2DP) do gráfico da população geral.

A velocidade de crescimento reduzida é a principal e mais precoce forma de apresentação de um crescimento deficiente, mesmo que o paciente tenha ainda estatura dentro da normalidade populacional ou em limites aceitáveis para o padrão familiar.

De acordo com Longui⁵, muitas crianças encaminhadas para avaliação por aparente crescimento inadequado são crianças normais que possuem estatura familiar reduzida ou com retardo

constitucional do crescimento. Estima-se que 2,5% das crianças normais encontram-se abaixo do gráfico da população geral, confundindo-se com as crianças portadoras de doenças que comprometem a estatura.

Por outro lado, o fato de uma criança estar no percentil 25 do gráfico de crescimento não garante sua normalidade, pois seu potencial familiar pode corresponder a 75 e a velocidade de crescimento estar comprometida.

Segundo Styne Dennis², os gráficos de crescimento em uso comum nos EUA indicam que o 5º e o 95º percentis são os limites do normal (o que é igual a 2,5 DP acima ou abaixo da média). Nesta avaliação, 10 entre 100 crianças saudáveis encontram-se fora dos limites normais. O autor considera que o método do desvio-padrão (DP) é mais útil em crianças extremamente baixas, abaixo do segundo ou primeiro percentil, sendo que a baixa estatura patológica situa-se em mais de 3,5 DP abaixo da média. Entretanto, não pode ser baseado em uma única medida. Utiliza-se como uma orientação "grosseira", mas de grande utilidade, uma velocidade de crescimento menor que 4,5cm por ano, entre os quatro anos de idade e o início da puberdade, como um padrão anormal de crescimento que indica uma avaliação cuidadosa. Outros autores, consideram normal uma velocidade de crescimento entre 5 a 6cm/ano, avaliada em um período de seis meses, em pacientes com a faixa etária compreendida entre 30 anos e a puberdade (Anexos 1, 2,3 e 4)³.

Diagnóstico

O diagnóstico de baixa estatura baseia-se em anamnese, interrogando os antecedentes pré-natais da criança como a dieta da mãe durante a gestação, o uso de medicamentos, fumo, álcool ou drogas, na evolução intra-uterina, o comprimento ao nascimento, o tipo de parto, intercorrências no parto ou neonatais, sintomas de moléstias sistêmicas, dieta, a altura dos familiares, a idade de maturação puberal, a caracterização do potencial de crescimento com a medida objetiva da estatura dos pais, verificação de história familiar de atraso constitucional do

crescimento ou puberdade, inquérito socioeconômico e perfil psicossocial da família, o que pode sugerir anorexia ou desnutrição e a verificação de queixas como diplopia, vômitos, alterações visuais e hemianopsia sugerindo hipertensão intra-craniana e tumores hipofisários.

Índices de crescimento

Estatura: reflete diretamente a maturação do tecido ósseo e o crescimento somático. A medição deve ser repetida três vezes e o valor da média anotado. Crianças com até dois anos devem ser medidas deitadas⁶.

Percentis: a anormalidade de altura é determinada tomando-se por referência as tabelas de crescimento que mostram valores normais para a população, sendo que cada país e grupo étnico deverá ter seus padrões de crescimento normal, já que cada população apresenta um potencial genético próprio de crescimento.

Idade estatural e idade peso: plotagem no gráfico da idade cronológica na qual a média da população apresenta estatura e peso semelhante às condições do paciente em questão. Possui o inconveniente de comparar uma criança, com suas características individuais, à média populacional, independentemente do seu potencial genético⁷.

Estatura – Alvo (EA): Tanner e associados introduziram outro método para relacionar a altura de uma criança ao crescimento esperado, baseando-se na estatura dos pais. Se o paciente é menino, acrescenta-se 13cm à altura da mãe, que é a diferença das alturas medianas do homem e da mulher adulta, para adaptar ao sexo. A média dos valores do pai e da mãe descreve o centro da altura adulta objetiva para o paciente, ou estatura-alvo. Em relação às meninas, reduz-se 13cm da estatura paterna⁸. Esta medida torna-se menos precisa quanto maior a diferença de estatura entre os pais. Nesta situação, o intervalo de previsão ao redor da estatura-alvo deve incluir um desvio-padrão de 5cm para mais e para menos⁶.

$$\text{EA meninos} = \frac{\text{estatura do pai} + \text{estatura da mãe} + 13}{2}$$

$$\text{EA meninas} = \frac{\text{estatura da mãe} + \text{estatura do pai} - 13}{2}$$

Desvio-padrão (DP): é a distribuição da variável estatura em uma curva de Gauss onde a amplitude de variação da estatura em torno da média pode ser quantificada pelo desvio padrão. É possível estabelecer para cada criança avaliada quão distante da média da população ela se encontra, ou seja, o número de desvios-padrão abaixo ou acima da média. Esse número pode ser representado pelo escore-Z e é calculado pela seguinte equação:

$$Z = \frac{\text{estatura da criança} - \text{estatura da média populacional}}{\text{Desvio-padrão para idade e sexo}}$$

Esse valor permite avaliar a intensidade da baixa estatura, independente da idade ou sexo.

Velocidade de Crescimento (VC): representa a dinâmica atual do crescimento, sendo considerado um índice melhor que uma medida isolada da estatura, representativa apenas do crescimento prévio. A VC é considerada o principal critério de normalidade do crescimento. Crianças com estatura abaixo da média, mas com VC normal, habitualmente são crianças normais, com potencial genético familiar reduzido.

Medidas sequenciais da altura são necessárias para se determinar a velocidade de crescimento. Define-se por incremento estatural, o ganho em centímetros, ocorrido no intervalo de um ano.

Após o terceiro ano de vida, pode ser calculada a partir do crescimento apresentado em seis meses. O uso de intervalos menores para o cálculo da VC pode multiplicar o erro das medidas ou desconsiderar a variação de crescimento dentro do mesmo ano, fenômeno presente nos dois primeiros anos de vida e na puberdade. A determinação da VC deve considerar não apenas a idade cronológica, mas também o grau de desenvolvimento puberal^{1,2,7}. Também pode ser expressa em números de desvio-padrão (Z) em relação à velocidade média de crescimento para o

sexo e a idade, com os mesmos benefícios que este método traz para a estatura.

Medida do PC, Envergadura e Relação ápex-pubis/púbis-chão (proporções corporais): a relação apex-pubis/púbis-chão, que é maior que um na infância, decai progressivamente, chegando no pico médio do crescimento puberal, no sexo feminino, aos 12 anos (0,92 em média) e aos 13 anos no sexo masculino (0,91 em média), permanecendo assim em toda a vida adulta. A alteração nos segmentos sugere a presença de doenças que comprometam o potencial primário de crescimento dos ossos.

O exame físico é importante para a avaliação do estado nutricional, na identificação de estigmas de síndromes genéticas ou de deficiência de GH, para detecção de moléstias crônicas sistêmicas e exame neurológico, acompanhado de exame oftalmoscópico quando necessário⁹.

Vários exames ajudam na pesquisa da etiologia da baixa estatura: hemograma (verifica anemia, distúrbios hemolíticos, policitemia, análise da série branca, leucemia, agranulocitose, etc.), função hepática (suspeita de hepatopatias crônicas), função renal, eletrólitos, cálcio, fósforo e FA (doenças adrenais e osteometabólicas), função tiroideana, função adrenal e gonadal (suspeita de pan-hipopituitarismo ou hipopituitarismo seletivo), protoparasitológico, cromatina de Baar e/ou cariótipo em pacientes do sexo feminino e testes de avaliação do Hormônio do Crescimento (GH).

Para o diagnóstico de deficiência de GH, deve-se utilizar testes que promovam a liberação do hormônio ou que o suprimam, somente quando em excesso.

Na prática, a definição de Deficiência de GH (GHD) é baseada na combinação de BE, crescimento lento e níveis sub-ótimos de GH em dois testes de estimulação, com ou sem concentrações plasmáticas reduzidas de IGF-I e IGF-BP3.

A medida da concentração sérica de GH em amostras isoladas não possui valor diagnóstico. Um pré-requisito indispensável é a confirmação de que a função tiroideana esteja normal, pois durante o

hipotireoidismo, vários hormônios têm sua secreção diminuída, incluindo-se o GH.

A concentração sérica normal de GH depende do método utilizado (radioimunoensaio, ensaio imunoradiométrico, ensaio imunofluométrico, etc) e da unidade em que a concentração de GH está sendo expressa (ng/mL, mU/L) lembrando-se que os ensaios atuais usam correlação de 1 : 3, ou seja, 10ng/mL equivalem a 30mU/L. Com o radioimunoensaio clássico, considera-se como normal o pico de GH >10ng/ml (para alguns autores >07ng/mL) após os testes provocativos com clonidina e hipoglicemia induzida por insulina. Nos ensaios imunoradiométricos e imunofluorimétricos, que utilizam anticorpos monoclonais, respostas de GH acima de 5 a 7ng/mL é considerada normal².

A obtenção de respostas adequadas de GH durante os testes de estímulo não significa que a secreção seja normal. Uma disfunção neurosecretória, caracterizada por redução da amplitude de pulsos espontâneos de GH nas 24h e resposta normal durante os testes provocativos foi descrita em pacientes submetidos à irradiação do SNC.

- Hormônio do crescimento basal no plasma: possui pouco valor para o diagnóstico de GHD devido à secreção pulsátil, exceto nos RN, onde as concentrações plasmáticas são elevadas e o encontro de valor inferior a 20ng/mL é altamente sugestivo de GHD. Convencionalmente, a concentração sérica de GH inferior a 10µg/L em dois diferentes testes de estímulo confirma o diagnóstico de Deficiência de GH, suspeitado por velocidade de crescimento diminuída¹⁰.

- Estudo da secreção pulsátil de GH: útil na disfunção neurosecretória, cujo diagnóstico é baseado na pobre secreção de GH durante o sono, associadamente a resposta normal aos testes farmacológicos¹¹.

- Hormônio do crescimento urinário: devido à concentração muito baixa do hormônio, variabilidade alta de dia para dia, não é útil na discriminação entre secreção normal ou anormal de GH. Pode ser usado na monitorização do uso de GH e talvez possa ser empregado como triagem inicial¹¹.

- Exercício físico: dosagem 30 a 60 minutos após exercício físico, pois este estimula a secreção de GH. Possui valor preditivo baixo e é dificilmente aplicável em crianças pequenas¹¹.

- Testes farmacológicos: 34 testes provocativos já foram desenvolvidos, sendo que os mais usados estão descritos abaixo. Devido ao índice de falsos-negativos (10-20%), recomenda-se a realização de ao menos dois testes para o diagnóstico de GHD¹¹.

Os testes são - teste de tolerância insulínica: baseia-se na resposta pituitária à hipoglicemia. Atua suprimindo o tono de somatostatina e estimula receptores α -adrenérgicos. Sua sensibilidade é de 85% a 100%; - teste da clonidina: agonista α -adrenérgico que atua, provavelmente, estimulando a liberação aguda de GHRH; - teste da arginina: atua estimulando a secreção de GH através da inibição da somatostatina; - teste do glucagon: estimula diretamente a secreção de GH ou o faz indiretamente através de hipoglicemia secundária, induzida pelo glucagon. É utilizado em bebês e crianças devido a ausência de efeitos colaterais severos. A resposta do GH é aumentada com o uso de propranolol; - teste do GHRH: a normalização dos valores de GH após o teste sugere um defeito hipotalâmico. A ausência ou o aumento da resposta do GH sugerem um defeito hipofisário, anormalidades do desenvolvimento hipofisário, anormalidades do receptor de GHRH ou gene de GH anormal.

- O IGF-I (ou somatomedina C) e IGF-II: apresentam pouca variação diuturna, aumentando a especificidade dos testes de estimulação e tornando-se em opção atraente para o rastreamento. Talvez possa ser empregado como triagem inicial, pois a maior parte dos portadores de deficiência de GH apresentam redução de IGF-I. Possui baixa especificidade, pois grande parte das doenças crônicas, estado nutricional, idade cronológica e estágio puberal interferem nos valores encontrados.

Os níveis de IGF-I não necessariamente refletem o status do GH, uma vez que concentrações séricas normais de GH, acompanhadas de concentrações diminuídas de IGF-I podem ser indicativas de sensibilidade reduzida ao GH.

Concentrações plasmáticas reduzidas de GH e IGF-I normal sugerem que o indivíduo, apesar de deficiente em GH, é relativamente sensível às concentrações hormonais menores¹¹.

A concentração de IGF-BP3 depende da secreção de GH e indivíduos com GHD apresentam essa proteína reduzida, entretanto o impacto da desnutrição e da deficiência de insulina devem ser considerados. O uso de medicações concomitantes como corticóide e drogas psicotrópicas, a privação psicossocial, o estado nutricional, a idade e o estágio puberal podem resultar em falsos positivos.

Avaliação radiológica

1. Maturação esquelética ou "idade óssea": o Atlas radiológico do desenvolvimento ósseo das mãos e punhos de Greulich & Pyle é a referência mais utilizada para a determinação da idade óssea. Embora a mão e o punho esquerdo não contribuam diretamente para o crescimento do indivíduo, foi demonstrado que a sua maturação reflete a do esqueleto⁷. A maturação óssea classifica a deficiência de crescimento e prevê a estatura final. Na deficiência de GH, a maturação esquelética é retardada e o grau do atraso está relacionado à gravidade e à duração da doença. Em crianças com menos de 18 meses, as radiografias dos pés são também utilizadas.

2. Radiografia simples de crânio: mostra sinais de hipertensão intracraniana através da separação das suturas, impressões digitiformes, associados a sela túrcica alargada ou distorcida, além de calcificações intra-selares ou intra-cranianas.

3. Tomografia Computadorizada (CT), Ressonância Nuclear Magnética (RNM): devem ser realizados na suspeita de lesão hipotálamo-hipofisária. A RNM é a técnica diagnóstica mais sensível para visualização hipotálamo-hipofisária, mas a CT também pode ser usada. É capaz de diagnosticar a hipoplasia de pituitária, tumores invasivos, calcificações, presença de cistos, malformações ósseas e defeitos do desenvolvimento como a

displasia septo-óptica e a síndrome da haste hipofisária interrompida.

Diagnóstico diferencial

Atraso constitucional do crescimento

Não constitui uma doença, mas uma variação normal para a população e tem sido considerada como uma alteração do ritmo de desenvolvimento, ocorrendo em 2% das crianças. É caracterizada por BE moderada (geralmente pouco abaixo do 5º percentil) início atrasado da puberdade e retardo da idade óssea, associados a história familiar de atraso do desenvolvimento da puberdade. A altura final é normal ou no limite inferior da normalidade em virtude do crescimento puberal ser menor que o esperado. A velocidade de crescimento é normal e a idade óssea é atrasada em relação à cronológica.

Especula-se que essas crianças possuam disfunção neurosecretória de GH por anormalidades na secreção pulsátil desse hormônio¹. Mesmo na ausência de terapêutica medicamentosa, pacientes com atraso constitucional do crescimento se desenvolverão normalmente e alcançarão uma estatura normal na vida adulta, compatível com sua predisposição genética.

Baixa estatura Familiar ou Genética

Caracteriza-se por BE, em um padrão familiar, quando não há atraso na idade óssea e da puberdade. A criança cresce constantemente a uma velocidade razoavelmente normal, mas a um percentil de altura abaixo de 5%. Admite-se que seja uma variação do crescimento normal. Nesses casos, a idade óssea é compatível com a cronológica.

Baixa estatura Idiopática

Refere-se a crianças que têm baixa estatura, com capacidade secretória de GH normal, onde a

baixa estatura não pode ser atribuída a outra causa¹². Sinônimos dessa condição são: “baixa estatura normal”, “baixa estatura constitucional”, “atraso constitucional do crescimento” e “baixa estatura familiar”. Esta definição é usada na exclusão de outras causas prováveis de baixa estatura, altura abaixo de dois desvios padrões para dada idade, sexo e grupo populacional, proporções corporais normais, sem evidências de doença crônica orgânica, psiquiátrica ou distúrbio emocional severo, ingestão normal, sem evidências de deficiência endócrina e ritmo de crescimento normal ou diminuído¹². Portanto, baixa estatura idiopática compreende um grupo heterogêneo de crianças com baixa estatura, incluindo as do tipo Familiar, para as quais não há causa reconhecível¹².

Devido a dificuldade em discriminar claramente a deficiência parcial do GH das crianças com atraso constitucional de crescimento, baixa estatura genética ou mutações de receptor para GH, que representam as formas mais heterogêneas da BE, o GH recombinante está indicado em pacientes com velocidade de crescimento diminuída, baixas concentrações de IGF-I, IGF-BP3 ou ambos e baixa estatura final estimada¹³.

Hipotiroidismo

Os pacientes são apáticos e lentos, apresentando constipação, bradicardia, fâcies grosseira, pele e cabelos secos, rouquidão e desenvolvimento puberal tardio. A inteligência não é afetada no hipotiroidismo de início tardio, mas a apatia e letargia podem fazer parecer o contrário². Há diminuição da secreção espontânea T4, de GH e dos níveis de IGF-I levando a BE com retardo importante da idade óssea e uma razão Segmento Superior (SS): Segmento Inferior (SI) aumentada para a idade cronológica.

Baixa estatura de causa nutricional

O déficit alimentar é a distrofia mais comprometedora do crescimento estatural por

carência proteico energético, não só por comprometer o substrato para o crescimento como também por provocar diminuição da atividade física como resposta adaptativa da criança. Em resposta às baixas concentrações de glicose e amino-ácidos, os níveis de insulina diminuem e a adrenal passa a secretar grandes quantidades de cortisol e epinefrina. O GH também está em concentrações aumentadas no plasma, levando em conjunto com o cortisol e a epinefrina, ao aumento da lipólise, fornecendo energia e ácidos graxos e corpos cetônicos para o metabolismo cerebral.

As doenças que fazem parte da baixa estatura por Doenças do Esqueleto são, em sua maioria, diagnosticadas por exame físico, radiológico, biópsias e testes genéticos (Anexo 1).

Cushing

O hipercortisolismo provoca o desaparecimento da secreção de GH em resposta aos estímulos e interfere na secreção espontânea deste hormônio, diminuindo o crescimento linear. A resposta do GH à hipoglicemia está abolida nesses pacientes. Estão diminuídas tanto as concentrações plasmáticas de GH quanto a sua eficácia. Os pacientes apresentam obesidade e retardo do crescimento. O retardo de crescimento muitas vezes é a única manifestação da Síndrome de Cushing em sua fase inicial, podendo se acompanhar de avanços na idade óssea.

Deficiência de GH

A deficiência hormonal de GH existe como um espectro, variando desde casos típicos de deficiência total até quadros de deficiência parcial mínima ou alterações do ritmo secretório endógeno. Além disso, indivíduos normais apresentam grandes variações na secreção de GH, o que torna difícil sua distinção dos casos de deficiências parciais. Na prática, as deficiências parciais podem confundir-se com retardos constitucionais do crescimento.

A deficiência de GH (GHD) na infância é caracterizada por uma combinação de anormalidades auxológicas, clínicas, genéticas, radiológicas, metabólicas e hormonais. Sua incidência é calculada entre 1:4000 e 1:10000 nascidos-vivos¹.

Pode ocorrer na forma isolada ou combinada a outras deficiências hormonais hipofisárias. A obtenção da estatura final adequada depende do diagnóstico precoce e do uso de GH em dose e frequência suficientes.

A criança apresenta fácies arredondada, voz fina e aguda, deposição preferencial de tecido adiposo no abdome, protrusão do osso frontal, nariz em sela, aparecimento tardio e irregular dos dentes, maturação óssea atrasada com idade óssea inferior à cronológica dois ou mais anos, idade estatural bastante alterada e puberdade também retardada. A massa muscular também está diminuída em relação a outras crianças pareadas. A estatura final em vida adulta é muito baixa⁹.

Caracteristicamente, os primeiros sintomas são hipoglicemia, colestase neonatal e icterícia prolongada. Há maior incidência de anomalias congênitas associadas⁷.

Classificação da Deficiência de GH

A literatura descreve um amplo espectro de deficiência de GH, estendendo-se desde a displasia pituitária (responsável pela deficiência clássica de GH) até a deficiência parcial ou disfunção neurosecretória⁹.

A confirmação clínica depende de investigação morfológica hipotálamo-hipofisária por RNM, testes sensíveis e específicos de dosagem de GH e de testes genéticos moleculares. A avaliação hormonal deve ser realizada nas crianças que apresentam critérios clínicos sugestivos: BE ou estatura abaixo do potencial familiar, VC reduzida, sinais ou sintomas sugestivos de insuficiência hipofisária.

São descritos defeitos no desenvolvimento embriológico hipotálamo-hipofisário levando a

hipopituitarismo, traumas cranianos, tumores (principalmente o craniofaringeoma, histiocitos) irradiação do SNC¹.

Quanto ao defeito idiopático, há produção inadequada de GH e não é identificada nenhuma causa orgânica para a sua inadequada produção¹³. Entretanto, é a forma mais comum de deficiência de GH. Sua origem é desconhecida e o defeito propriamente dito ocorre em nível hipotalâmico (deficiência de GHRH). Aproximadamente 25% dos indivíduos com deficiência de GH na infância terão a deficiência quando adultos¹³.

Em relação à Deficiência Familiar é uma forma pouco frequente de hipopituitarismo, com alteração em apenas um gene e três diferentes tipos de herança: autossômica recessiva, dominante e recessiva ligada ao X.

Esses pacientes apresentam retardo de crescimento intra-uterino, fronte olímpica, desproporção crânio-facial, nariz em sela e apresentam-se extremamente baixos na vida adulta pelo fato de sintetizarem anticorpos anti-GH exógeno¹⁴.

Na Disfunção neurosecretória de GH ou deficiência parcial ocorre uma diminuição da secreção espontânea de GH. As crianças situam-se abaixo do primeiro percentil, a velocidade pré-puberal de crescimento é menor ou igual a 4cm/ano com retardo de idade óssea maior ou igual a dois anos. Ocorre uma diminuição da secreção espontânea de GH nas 24h, resposta normal do GH aos testes de estímulo com número de pulsos reduzidos, acompanhados de uma amplitude média de pulsos também reduzida. A administração de GH exógeno aumenta a velocidade de crescimento. A disfunção pode ser persistente ou transitória e o exemplo mais típico desta última é o atraso constitucional do crescimento e desenvolvimento^{1,2}.

A Resistência à ação do GH ou nanismo de Laron é uma doença autossômica recessiva que se manifesta por BE, alterações faciais como queixo pequeno, nariz em sela e fronte abaulada, além de alterações na genitália externa como o micropênis.

Apresentam concentrações séricas de GH normais ou aumentadas, concentrações reduzidas de IGF-I e GH-BP e não são responsivos à administração de GH exógeno, o que caracteriza a resistência do receptor específico.

O Nanismo psicossocial é decorrente da deficiência do crescimento associada a uma aparência imatura, com abdome volumoso e hábitos bizarros de ingestão alimentar. São crianças com estrutura familiar desordenada, onde a disciplina é excessivamente rígida ou ausente, produzindo sensações psíquicas de desamor, incapacidade e insegurança. Os testes diagnósticos freqüentemente revelam deficiência inicial de GH, que se corrige após a criança ser retirada de casa.

A Síndrome de Kowarski ou GH biologicamente inativo caracteriza-se por BE, concentrações plasmáticas de GH normais e de IGF-I baixos, com anormalidade estrutural da molécula de GH. Com essa anomalia, não há produção de fatores de crescimento, com conseqüente diminuição de crescimento linear e BE. Ao contrário do nanismo de Laron, esses pacientes são responsivos ao GH exógeno.

Tratamento da Baixa Estatura

A associação de baixa estatura e estresse psicossocial é sustentada por resultados de dois estudos que mostraram que metade a três-quartos das crianças com estatura diminuída são tratadas como mais jovens que a idade atual e são ridicularizados pela sua baixa estatura^{14,15}. Em um grande estudo com recrutas suecos, homens altos foram considerados mais propensos a cargos de chefia do que os baixos¹⁶. Esses mesmos estudos, entretanto, não encontraram evidências de que a baixa estatura está associada a um desajuste psicossocial, sustentando os achados de Downie e outros¹⁷. Parece que essas crianças desenvolvem mecanismos psíquicos para lidar com esse problema, sem apresentarem desajustes¹².

Alimentação adequada e exercícios programados em quantidade adequada são necessários para colocar o organismo em condições ótimas para o crescimento.

A aceleração do crescimento com Oxandrolona (andrógeno sintético com efeito anabolizante) avança a idade óssea acelerando a puberdade, o que produz aumento do crescimento linear, limitado ao fechamento precoce das epífises ósseas. Deve ser analisado com cautela, pois além de criar uma expectativa de ganho estatural, habitualmente frustrada, pode promover na realidade perda da estatura final.

Uso do Hormônio do crescimento

O GH recombinante é indicado classicamente na deficiência secretória de GH com objetivo de corrigir o ritmo de crescimento e, em conseqüência, a BE. Não é transformar o paciente em um indivíduo "alto". Atualmente, as indicações de GH são limitadas à deficiência de GH na criança e no adulto, Síndrome de Turner, Insuficiência renal crônica e Síndrome de Prader Willi¹³.

O hormônio de crescimento humano, biossintético, derivado do DNA recombinante, deve ser administrado por via subcutânea, na dose de 0,1 a 0,2UI/kg, com aplicações noturnas e sem pausas, ajustadas de acordo com a VC e o estágio puberal, o que permite um ritmo metabólico fisiológico dos aminoácidos e lípidos. Os efeitos do hormônio parecem ser dose-dependente e a duração do tratamento antes da puberdade parecem ser importantes para aumentar a altura final¹².

O emprego do GH no tratamento da baixa estatura tem sido efetivo e seguro, apesar do custo elevado e do número de aplicações injetáveis. A decisão do tratamento deve ser altamente individualizada e deve levar em conta os sentimentos da criança. Preparações novas de GH encontram-se em estudos, incluindo formas inalatórias e orais¹³.

É necessário o controle da idade óssea e puberal pelo fato do hormônio não atuar mais após

a soldadura das epífises. O início dos resultados pode ser observado após três a quatro meses de uso, com maior ganho estatural no primeiro ano de tratamento. O local de aplicação deve ser variado para evitarmos a lipoatrofia. Deve ser interrompido entre 15 e 16 nos homens e aos 14 anos nas mulheres devido ao alcance de 98% de crescimento nessas idades.

O emprego de dose duplicada de GH durante a puberdade parece ser necessária, porém os estudos não são conclusivos. A associação de análogos do GnRH ao GH, com o objetivo de postergar o início puberal e permitir maior duração do crescimento necessita de estudos adicionais e maior tempo de observação. No momento atual, tal associação não deve ser utilizada.

A ação do GH é sistêmica. Estimula o crescimento esquelético linear, reduz a tolerância à glicose, produzindo hiperinsulinemia. Há uma tendência rara de deslizamento das epífises das cabeças femorais. Organomegalia e alterações ósseas semelhantes àquelas encontradas na acromegalia são também efeitos colaterais do tratamento com doses excessivas de GH.

Após o desenvolvimento do GH obtido por DNA recombinante, muitos dos efeitos do GH obtido através de extratos hipofisários não foram mais observados e, atualmente raros efeitos adversos têm sido associados com essa terapêutica, como por exemplo: leucemia, recorrência de tumores do SNC¹⁸, pseudotumor cerebral e deslizamento de epífises femorais.

A introdução de terapêutica substitutiva com hormônios esteróides para os indivíduos com insuficiência múltipla deve respeitar o momento ideal, aparentemente relacionada à idade óssea (IO=12 nas meninas e IO=13 nos meninos).

Embora a maioria das crianças tratadas com GH alcance o terceiro percentil da curva de crescimento e adquira altura adulta maior que a prevista antes do tratamento, elas não alcançam o potencial genético de crescimento.

O tratamento da baixa estatura em crianças sem evidências de anormalidades na secreção no

eixo GH/IGF-I permanece controverso¹². Enquanto muitos estudos demonstraram que a administração de GH a crianças com baixa estatura idiopática resulta em crescimento a curto prazo, os efeitos na altura final mantêm-se inconsistentes. Alguns autores mostram não haver aumento da altura final¹⁹, um pequeno aumento^{20,21} e outros demonstram um aumento considerável^{22,23}. Uma análise sobre a perspectiva socioeconômica requer maiores evidências da efetividade da terapêutica com GH em pacientes com baixa estatura Idiopática são necessárias, de forma a justificar o uso de fundos públicos⁶. Entretanto, qualquer justificativa socioeconômica deve ser ponderada pelo fato de que não é possível discriminar muito bem a deficiência parcial de GH, sutis anormalidades do eixo GH/IGF-I e muitos outros casos de baixa estatura¹².

Considerações sobre o tratamento das diferentes etiologias

Atraso Constitucional do Crescimento

Um adolescente sente-se tão psicologicamente prejudicado pela escassez de mudanças puberais que a terapêutica com esteróides gonadais em curto período é segura. O regime é de 50 a 200mg/mês de injeções intramusculares de testosterona por quatro meses, recomendada para maiores de 14 anos com pobre auto-imagem e com altura inferior ao terceiro percentil e que seja pré-púbere com concentrações de testosterona indetectáveis⁹.

Síndrome de Turner

As concentrações de GH e a resposta aos testes provocativos são normais. O tratamento já está bem estabelecido e deve incluir GH em altas doses associado a oxandrolona, especialmente quando a taxa de crescimento começa a diminuir. Atrasar a

reposição estrogênica até aproximadamente 14 anos leva a melhores resultados na altura final¹³.

Insuficiência Renal Crônica

A inibição do crescimento é multifatorial e decorre de acidose metabólica e osteopenia como resultado do metabolismo prejudicado da vitamina D, perda eletrolítica, anemia crônica, síntese reduzida de GH.

A terapêutica com GH acelera e sustenta o crescimento por anos²⁴. Nenhum efeito adverso significativo foi notado. Idade óssea não avançou proporcionalmente ao tempo decorrido e a função renal e osteodistrofia não pioraram com o tratamento²⁵.

Crescimento intra-uterino retardado (CIUR)

Vários trabalhos avaliaram a efetividade do uso de GH neste distúrbio e alguns resultados foram encontrados: Lienhardt *et al.*²⁶ concluíram que há um atraso no início da puberdade em crianças com CIUR. Além disso, o tratamento com GH na fase pré-puberal esteve associado com uma diminuição da amplitude do estirão puberal, um achado que necessitaria ser melhor avaliado em outros estudos. Sal *et al.*²⁷ mostraram em um estudo de 5 anos que o uso de GH em dose de 3 a 6UI/m₂ em crianças nascidas com CIUR resultou em normalidade da altura na infância, seguida de crescimento progressivo em percentis considerados altos. Finalmente, Czernichow & Fjellestad-Paulsen²⁸ concluíram que o tratamento com GH por mais de três anos pode induzir o crescimento sustentado em crianças com baixa estatura acentuada e história de CIUR. Portanto, os diferentes achados precisam ser melhor avaliados.

REFERÊNCIAS

1. Wajchenberg, B.L. Tratado de endocrinologia clínica. São Paulo: Roca; 1992. p.181-95.
2. Greenspan FS, Strewler GJ. Endocrinologia básica e clínica. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1997. p.114-41.
3. Rosenfeld RG, Albertsson-Wikland K, Cassorla F, Frasier SD, Hasegawa Y, Hintz RL, *et al.* Diagnostic controversy: the diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80:1532-40.
4. Buckway CK, Guevara-Aguirre J, Pratt KL, Burren CP, Rosenfeld RG. The IGF-I generation Test Revisited: A Marker of GH Sensitivity. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86(11):5176-83.
5. Longui CA. Endocrinologia para o pediatra. 2.ed. São Paulo: Atheneu; 1998. p.11-7.
6. Taback SP, Dean HJ, Elliot E. Management of short stature. West J Med 2002; 176(3):169-72.
7. Marcondes E. Pediatria básica. 8.ed. São Paulo: Savier; 1992. p.208-20.
8. Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standarts for children's height at ages 2-9 years allowing for height parents. Arch Dis Child 1970; 45:755-62.
9. Murahovschi, J. Pediatria: diagnóstico e tratamento. 5.ed. São Paulo: Savier; 1995. p.85-97.
10. Saggese G, Ranke MB, Saenger P, Rosenfeld RG, Tanaka T, Chaussain JL, *et al.* Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in children and adolescents: Towards a consensus. Horm Res 1998; 50:320-40.
11. Sizonenko PC, Clayton PE, Cohen P, Hintz RL, Tanaka T, Laron Z. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Part 1: diagnosis of growth hormone deficiency. Growth Horm & IGF Res 2001; 11:137-65.
12. Kelnar CJ, Albertsson-Wikland K, Hintz RL, Ranke MB, Rosenfeld RG. Should we treat children with idiopathic short stature? Horm Res 1999; 52:150-57.
13. Hintz RL. Endocrine treatments for short stature. Pediatr Ann 2000; 29(9):576-81.

14. Brook AE, Campos SP, Sandberg DE. Short stature: a psychosocial burden requiring growth hormone therapy? *Pediatrics* 1994; 94: 832-40.
15. Zimet GD, Cutler M, Litvene M, Dahms W, Owens R, Cuttler L. Psychological adjustment of children evaluated for short stature: a preliminary report. *J Dev Behav Pediatr* 1995; 16:264-70.
16. Ingemar P, Jonsson B, Tuverno T. Intellectual and physical performance and morbidity in relation to height in a cohort of 18-year-old Swedish conscripts. *Horm Res* 1999; 52:186-91.
17. Buchlis JG, Irizarry L, Crotzer BC, Shine BJ, Allen L, MacGillivray MH. Psychological response to growth hormone treatment in short normal children. *Arch Dis Child* 1996; 75:32-5.
18. Blethen SL, Allen DB, Graves D, August G, Moshang T, Rosenfeld R. Safety of recombinant deoxyribonucleic acid-derived growth hormone: the National Cooperative Growth Study experience. *Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1704-10.
19. Wit JM, Boersma B, de Muinck Keizer-Schrama SM, Nienhuis HE, Oostdijk W, Otten BJ, *et al.* Long term results of growth hormone therapy in children with short stature, sub-normal growth rate and normal growth hormone response to secretagogues. Dutch Growth Hormone Working Grou. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42:365-72.
20. Brook CG, Hindmarsh PC. Final height of short normal children treated with growth hormone. *Lancet* 1996; 348:13-6.
21. Schmitt K, Blumel P, Waldhor T, Lassi M, Tulzer G, Frisch H. Short and long term (final height) data in children with normal variant short stature treated with growth hormone. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 680-83.
22. Buchlis JG, Irizarry L, Crotzer BC, Shine BJ, Allen L, MacGillivray MH. Comparison of final heights of growth hormone treated vs untreated children with idiopathic growth failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1075-79.
23. McCaughey ES, Mulligan J, Voss LD, Betts PR. Randomised trial of growth hormone in short normal girls. *Lancet* 1998; 351:940-44.
24. Van Es A. Growth hormone treatment in short children with chronic failure and after renal transplantation: combined data from European clinical trials. *Acta Paediatr Scand* 1991; 379(Suppl):42-8.
25. Walkins SL. Bone disease in patients receiving growth hormone therapy. *Kidney Int* 1996; 49(Suppl):S126-S27.
26. Lienhardt A, Carel JC, Preux PM, Coutant R, Chaussain JL. Amplitude of pubertal growth in short stature children with intrauterine growth retardation. *Horm Res* 2002; 57(Suppl 2): 88-94.
27. Sas T, de Waal W, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, *et al.* Growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age: 5-year results of a randomised, double blind, dose-response trial. *J Endocrinol Metab*; 84(9):3064-70.
28. Czernichow P, Fjellestad-Paulsen A. Growth hormone in the treatment of short stature in young children with intrauterine growth retardation. *Horm Res* 1998; 49(Suppl 2):23-7.

Recebido para publicação em 17 de setembro de 2002 e aceito em 4 de abril de 2003.

ANEXOS

ANEXO 1

CAUSAS NÃO ENDÓCRINAS PRIMÁRIAS DE BAIXA ESTATURA

Atraso constitucional do crescimento e desenvolvimento.

Baixa estatura familiar ou genética.

Síndromes dismórficas: Prader-Willi, Russell Silver, Noonan, Lange, Bloom, Seckel, Hutchinson-Glifford, Cockayne, Leprechaunismo, Ellis-Van-Crevel, Cornélia de Lange, Kenny, Laurence-Moon-Biedl.

Displasias ósseas: acondroplasia, hipocondroplasia, metaplasias metafisárias, displasias epifisárias múltiplas.

Doenças cromossômicas: Síndrome de Turner, Síndrome de Down.

Doenças de depósito: mucopolissacarídeos.

ANEXO 2

CAUSAS NÃO ENDÓCRINAS SECUNDÁRIAS DE BAIXA ESTATURA

Desnutrição: oferta insuficiente, anorexia, mal-absorção.

Doenças respiratórias crônicas: asma, fibrose cística, infecções pulmonares de repetição.

Doenças gastrointestinais crônicas: doença celíaca, doença inflamatória intestinal, esquistossomose, síndromes de mal-absorção.

Doença renal crônica: glomerulopatias, tubulopatias, uropatias obstrutivas.

Cardiopatias congênitas.

Doenças hematológicas: talassemia, anemia falciforme.

Doenças hepáticas: hepatites crônicas, atresia das vias biliares.

Iatrogênicas: quimioterapia, radioterapia, terapêutica com glicocorticóide.

ANEXO 3

CAUSAS ENDÓCRINAS HIPOTÁLAMO-HIPOFISÁRIAS DE BAIXA ESTATURA

Processos infecciosos e inflamatórios: meningoencefalites, hipofisite crônica auto-imune.

Processos infiltrativos: histiocitose, sarcoidose, hemossiderose.

Alterações vasculares: aneurismas da base do crânio, infarto hipofisário.

Processos expansivos hipotálamo-hipofisários: craniofaringeomas, gliomas, pinealoma ectópico, adenomas não secretores, hidrocefalias e cistos do terceiro ventrículo.

Defeitos congênitos da linha média facial: displasia septo-óptica, fenda palatina, lábio leporino, displasia frontonasal.

Traumas: anoxia de parto, parto pélvico, acidentes de base de crânio, neurocirurgias.

Associadas a síndromes genéticas: Silver-Russel, Prader-Willi, Fanconi, Rieger.

Anormalidades Gênicas: defeitos do gene do GH, defeitos do receptor de GH (Síndrome de Laron), resistência ao IGF-1, deficiência de IGF-BP3.

ANEXO 4

CAUSAS ENDÓCRINAS NÃO HIPOTÁLAMO-HIPOFISÁRIAS DE BAIXA ESTATURA

Hipotiroidismo congênito ou adquirido.

Doenças que reduzem a altura final: *diabetes mellitus* mal controlado.

Distúrbios endócrinos do metabolismo do cálcio: hipoparatiroidismo, pseudo-hipoparatiroidismo, deficiência de vitamina D.

Doenças que aceleram a idade óssea: puberdade precoce verdadeira, hiperplasia adrenal congênita clássica e não clássica, Síndrome de *Cushing*, hipertireoidismo.
